



TITLE:

# A-to-I編集酵素ADAR2を利用したボルナ病ウイルスの自然免疫回避機構( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

柳井, 真瑚

---

CITATION:

柳井, 真瑚. A-to-I編集酵素ADAR2を利用したボルナ病ウイルスの自然免疫回避機構. 京都大学, 2020, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22607>

RIGHT:

(続紙 1 )

京都大学	博士（生命科学）	氏名	柳井 真瑚
論文題目	A-to-I 編集酵素 ADAR2 を利用したボルナ病ウイルスの自然免疫回避機構		
(論文内容の要旨)			
<p>ボルナ病ウイルス（Borna disease virus: BoDV）は非分節一本鎖マイナス鎖 RNA をゲノムにもつウイルスで、核内で複製して細胞非傷害性に持続感染する。BoDV がウイルス由来二本鎖 RNA の非自己認識をどのように回避しているのか、その機構は明らかでない。そこで申請者は、宿主が利用している ADAR（Adenosine deaminase acting on RNA）に着目し、BoDV 感染における ADAR の意義およびその分子基盤の解明を行った。</p> <p>申請者はまず、A-to-I 編集活性をもつ ADAR1 と ADAR2 のノックダウン細胞を樹立し、BoDV 感染初期に対する ADAR の関与を評価した。その結果、両ノックダウン細胞は BoDV 感染効率を減少させ、ADAR1 と ADAR2 いずれもが BoDV 感染に重要であることが明らかにした。また、ADAR2 ノックダウン細胞の遺伝子発現変動をマイクロアレイ解析により評価することで、ADAR1 同様、ADAR2 も非感染状態における自然免疫の抑制に寄与していることを示した。</p> <p>次に申請者は、BoDV 感染の広がりに対する ADAR の影響を評価した。その結果、ADAR2 のノックダウンは BoDV 感染の広がりを抑制したが、ADAR1 のノックダウンは影響を与えなかった。さらに、BoDV 持続感染細胞で ADAR2 をノックダウンしたところ、ウイルスゲノム RNA 量およびウイルス力価が減少したことから、ADAR2 が BoDV の生活環全体を通じて重要な役割を果たしていることが示唆された。申請者は、ADAR2 の重要性をさらに検証するために、ADAR2 ノックアウト細胞を樹立し、BoDV 感染初期への影響を解析した。その結果、ADAR2 ノックアウト細胞でも BoDV 感染効率は減少し、ADAR2 は BoDV 感染に重要な因子であることが示された。</p> <p>さらに申請者は、ADAR2 の A-to-I 編集活性の重要性に着目し解析を行った。ADAR2 ノックダウン細胞に野生型 ADAR2 を発現させると BoDV の感染効率が回復したが、ADAR2 編集活性欠損変異体では回復しないことが示された。このことは、ADAR2 の A-to-I 編集活性が BoDV 感染に重要であることを示していると考えられた。次に、感染細胞中の BoDV ゲノム RNA が、ADAR2 により A-to-I 編集を受けているのかの検討を行った。その結果、ADAR2 が BoDV ゲノム RNA を基質として A-to-I 編集していることが示されるとともに、ADAR2 と BoDV ゲノム RNA の相互作用が確認された。さらに申請者は、BoDV ゲノム RNA への ADAR2 による A-to-I 編集の自然免疫に対する影響を検討した。その結果、ADAR2 ノックダウン細胞より回収された非編集のゲノム RNA をもつ BoDV は、野生型細胞から回収された編集を受けた BoDV よりも免疫応答を強く誘導することを発見した。</p> <p>以上の結果から、BoDV が核内で持続感染を成立させるために、ADAR2 の A-to-I 編集を利用して非自己認識を回避し、自然免疫の誘導を抑制していることを見出だした。本研究により、ウイルスが宿主の機構を利用して免疫を回避する新しいメカニズムが明らかになった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、ボルナ病ウイルス (BoDV) が細胞核で持続感染を成立させるために、A-to-I 編集酵素のひとつである ADAR2 を利用して宿主の非自己認識を回避し、自然免疫の誘導を抑制していることを示したものである。

BoDV は一本鎖マイナス鎖 RNA をゲノムに持ち、核内で持続感染している。これまで、RNA ウイルスが宿主の自然免疫機構を回避する機序に関して多くの知見が得られていたが、核内で持続感染する BoDV がどのように宿主の認識機構を回避しているのか、その機構は明らかになっていなかった。

申請者は、宿主が利用している ADAR に着目し、BoDV 感染におけるその役割の解明を行った。その結果、主要な 2 種類の ADAR (ADAR1 と ADAR2) がともに、BoDV の効率的な初期感染に重要であることを示し、さらに、ADAR2 が培養細胞での BoDV の拡がりにも影響を与えていることを明らかにした。また、ADAR2 が非感染細胞において自然免疫の抑制にも寄与していることを初めて示した。申請者は、ADAR2 の A-to-I 編集活性に着目してさらに研究を進め、その結果、BoDV の効率的な感染には ADAR2 の A-to-I 編集活性が必要であることを発見した。同時に、実際に A-to-I 編集を受けた BoDV ゲノムが感染細胞内に存在することを証明している。さらに、ADAR2 ノックダウン細胞より産生された BoDV が、野生型細胞より産生されたウイルスと比較して、より強く自然免疫応答を誘導することも示した。以上の結果より、本論文は BoDV が核内で持続感染を成立させるために、ADAR2 の A-to-I 編集活性を利用して宿主の非自己認識から逃れ、免疫応答を回避していることを証明した意義のある論文と言える。これまで、BoDV の宿主からの非自己認識回避機構に関しては不明な点が多く明らかにされておらず、申請者はその機序の一端を見事に明らかにすることに成功している。

以上のように、本論文はウイルス学や自然免疫に関する高度で幅広い学識と優れた研究能力を示し、論理的かつ一貫性を持って記述されている。また生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見や概念を提示している。よって、本論文は博士 (生命科学) の学位論文としての価値あるものと認めた。さらに令和2年1月28日に公聴会を実施し、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 平成 年 月 日